

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :

C07D 401/14, A61K 31/425

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08841

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

5. März 1998 (05.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04435

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1997 (13.08.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 34 411.5 26. August 1996 (26.08.96) DE  
96113737.9 28. August 1996 (28.08.96) EP(34) Länder für die die regionale oder  
internationale Anmeldung eingereicht  
worden ist:

AT usw.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK  
GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH  
[DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-  
SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315  
Radolfzell (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse  
73, D-78464 Konstanz (DE). FLOCKERZI, Dieter;  
Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER,  
Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE).  
THIBAUT, Ulrich; Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz  
(US). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467  
Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464  
Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5,  
D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg  
3b, D-78476 Allensbach (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse  
13, D-78465 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÄR, Thomas [DE/DE];  
Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-  
Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG  
CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2,  
D-78467 Konstanz (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ,  
EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL,  
RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, eurasisches Patent  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches  
Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.

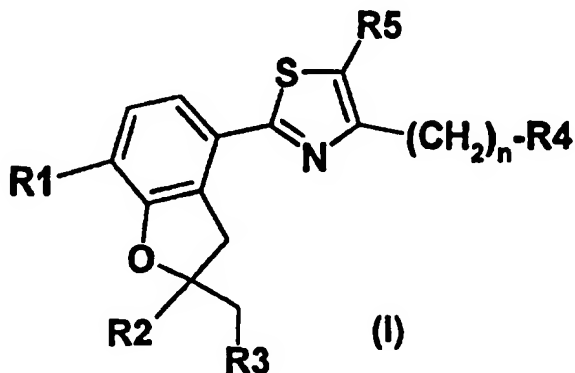
(54) Title: NEW THIAZOLE DERIVATIVES WITH PHOSPHODIESTERASE-INHIBITING EFFECT

(54) Bezeichnung: NEUE THIAZOL-DERIVATE MIT PHOSPHODIESTERASE INHIBIERENDER WIRKUNG

(57) Abstract

Compounds having the formula (I), in which R1, R2,  
R3, R4 and n have the meanings given in the description, are  
new effective bronchotherapeutic agents (phosphodiesterase IV  
inhibitors).

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4,  
R5 und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen  
haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika (Inhibitoren der  
Phosphodiesterase IV).

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidshan                 | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      |    |   | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | ML | Mali  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MN | Mongolei  | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MR | Mauretanien                                     | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MW | Malawi  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | MX | Mexiko  |    |                                |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CM | Kamerun                      |    |                                   | PL | Polen   |    |                                |
| CN | China                        | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CU | Kuba                         | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| EE | Estland                      | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |

**NEUE THIAZOL-DERIVATE MIT PHOSPHODIESTERASE INHIBIERENDER WIRKUNG****Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue Thiazol-Derivate, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

**Bekannter technischer Hintergrund**

In der japanischen Patentschrift JP 46-15935 werden substituierte 4-(Carboxyphenyl)thiazole und ihre Verwendung zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose, Magengeschwüren und Hypersekretion beschrieben. In den europäischen Patentanmeldungen EP 0 513 387 und EP 0 600 092 werden unter anderem 2-(substituiertes Phenyl)thiazolderivate, 2-(substituiertes 2,3-Dihydrobenzofuran)thiazolderivate und ihre Verwendung als Inhibitoren der Sauerstoffradikalfreisetzung durch Neutrophile beschrieben. Die Verbindungen werden daher als geeignet zur Behandlung akut entzündlicher Prozesse wie Ischämien und Reperfusionsschäden beschrieben.

**Beschreibung der Erfindung**

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die neuen, nachfolgend näher beschriebenen Thiazol-Derivate, die sich von den vorveröffentlichten Thiazolen insbesondere durch die Substituenten am 2-(2,3-Dihydrobenzofuranring) unterscheiden, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase IV sind.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt), worin

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und
- R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

- R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenylring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R5 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht für den Cyclopropyloxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy- und Cycloheptyloxyrest. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkyloxyreste Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy genannt.

**3-7C-Cycloalkylmethoxy** steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy. Bevorzugt seien die **3-5C-Cycloalkylmethoxyreste** Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy genannt.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes **1-4C-Alkoxy** seien beispielsweise der **1,2,2-Trifluorethoxy**, der **2,2,3,3,3-Pentafluorethoxy**, der **Perfluorethoxy**- und insbesondere der **1,1,2,2-Tetrafluorethoxy**-, der **Trifluormethoxy**-, der **2,2,2-Trifluorethoxy**- und bevorzugt der **Difluormethoxyrest** genannt.

**1-4C-Alkyl** steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der **Butyl**-, der **iso-Butyl**-, der **sec.-Butyl**-, der **tert.-Butyl**-, der **Propyl**-, der **iso-Propyl**-, der **Ethyl**- und insbesondere der **Methylrest**.

Als 5-, 6- oder 7-gliedriger, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochener Kohlenwasserstoffring sei der **Cyclopentan**-, der **Cyclohexan**-, der **Cycloheptan**-, der **Tetrahydrofuran** und der **Tetrahydropyranring** genannt. Wenn R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, so liegt eine **Spiroverbindung** vor.

Halogen im Sinne der Erfindung sind Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Als **Mono-** oder **Di-1-4C-alkylaminoreste** seien beispielsweise der **Methylamino**-, der **Dimethylamino**-, der **Ethylamino**-, der **Diethylamino**-, der **Propylamino**- und der **Isopropylaminorest** genannt.

**Mono-** oder **Di-1-4C-alkylaminocarbonyl** steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten **Mono-** oder **Di-1-4C-alkylaminoreste** gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der **Methylaminocarbonyl**-, der **Dimethylaminocarbonyl**- und der **Ethylaminocarbonylrest**.

**Mono-** oder **Di-1-4C-alkylaminosulfonyl** steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten **Mono-** oder **Di-1-4C-alkylaminoreste** gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der **Methylaminosulfonyl**-, der **Dimethylaminosulfonyl**- und der **Ethylaminosulfonylrest**.

Als **1-4C-Alkylcarbonylaminorest** sei beispielsweise der **Acetylaminorest** (-NH-CO-CH<sub>3</sub>) genannt.

**1-4C-Alkoxy-carbonyl** steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten **1-4C-Alkoxyreste** gebunden ist. Beispielsweise seien der **Methoxycarbonyl**- (CH<sub>3</sub>O-CO-) und der **Ethoxycarbonylrest** (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-CO-) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetylrest ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen 1-4C-Alkylcarbonylrest. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ( $\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-$ ) genannt.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für vorstehend genannte 1-4C-Alkylreste, die durch eine Hydroxylgruppe substituiert sind. Beispielsweise seien der Hydroxyethyl- und der Hydroxymethylrest genannt.

1-4C-Alkylsulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonylrest ( $\text{CH}_3\text{SO}_2-$ ) genannt.

1-4C-Alkoxysulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxysulfonyl- ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{SO}_2-$ ) und der Ethoxysulfonylrest ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{SO}_2-$ ) genannt.

Die Anknüpfung des Substituenten R<sub>4</sub> an den Rest der Verbindungen der Formel I kann über jede geeignete Ringposition des Phenylrings bzw. des Heterocyclus erfolgen.

Beispielhaft für R<sub>4</sub> seien die Reste Phenyl, 4-Acetamido-2-hydroxyphenyl, 6-Acetamido-3-nitrophenyl, 3-Acetoxyphenyl, 5-Acetyl-2,4-dihydroxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Amino-4-hydroxyphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3,5-Diaminophenyl, 2-Brom-4-carboxy-5-hydroxyphenyl, 2-Carboxy-5-chlorphenyl, 3-Carboxy-4-hydroxyphenyl, 2-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 3,5-Diacetoxyphenyl, 3,5-Diacetylphenyl, 2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxy-3-carboxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Hydroxy-5-cyanophenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methylphenyl, 4-Hydroxy-3-nitrophenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Sulfofenyl, 3-Sulfofenyl, 4-Sulfofenyl, 2,3,4-Trihydroxyphenyl, 2-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2-Carbamoylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 2-Sulfamoylphenyl, 3-Sulfamoylphenyl, 4-Sulfamoylphenyl, 3-Acetamido-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dinitro-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dimethyl-4-hydroxyphenyl, 2,4-Diacetoxyphenyl, 3,5-Dichlor-4-aminophenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-nitrophenyl, 2-Methoxycarbonyl-3-nitrophenyl, 2-Amino-3-brom-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methylcarbonyloxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methylcarbonyloxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-nitro-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-hydroxyphenyl, 3-Nitro-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxy-4-methoxycarbonylphenyl, 3-Methyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-acetamidophenyl,

3-Ethyl-4-hydroxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 3-Carboxy-4-acetoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-propyl-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-hydroxy-5-propylphenyl, 2-Methyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Ethyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Hydroxymethyl-4-hydroxyphenyl, 3-Brom-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Cyano-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,4-Dihydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Acetamido-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,5-Dicarboxy-4-hydroxyphenyl, 3-Hydroxymethyl-4-dimethylaminophenyl, 3-Hydroxymethyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-methoxyphenyl, 3-Carboxy-4-dimethylaminophenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-dimethylaminophenyl, 3-Acetamido-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Ethylamino-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methylphenyl, 3-Brom-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dihydroxyphenyl, 2,6-Dihydroxyphenyl, 3-Nitro-4-acetamidophenyl, 3,4-Diacetamidophenyl, 2,4-Dichlorophenyl, 4-Chlorophenyl, 3,5-Diamino-4-hydroxyphenyl, 4-Fluorophenyl, 2,4,6-Trihydroxyphenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 3,5-Diacetamidophenyl, 4-Cyanophenyl, 3,5-Dimethylaminophenyl, 4-Methylphenyl, 3,4-Diacetoxyphenyl, 3-Amino-4-carboxyphenyl, 3-Carbamoyl-4-hydroxyphenyl, 3-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Carboxy-5-methoxyphenyl, 3-Amino-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Nitro-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-5-aminophenyl, 2-Hydroxy-3-carboxyphenyl, 3-Methyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-methoxyphenyl, 3-Amino-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Amino-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 2-Hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-acetamidophenyl, 3-Carboxy-4-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)phenyl, 3-Carboxy-4-aminophenyl, 3-Hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,5-Dihydroxy-4-carboxyphenyl, 2,4-Dihydroxy-5-carboxyphenyl, 2-Methoxy-5-carboxyphenyl, 2-Hydroxy-3-nitro-5-carboxyphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)phenyl, 3-Ethoxycarbonyl-4-acetamidophenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-acetamido-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Sulfo-4-methoxyphenyl, 5-Methoxycarbonylpyrrol-2-yl, 5-Methoxycarbonylfuran-2-yl, 2-Ethoxycarbonyl-4-methylpyridin-6-yl, 5-Ethoxycarbonylthiophen-2-yl, 3-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 4-Cyanopyridin-2-yl, 2-Methyl-3-carbamoylpyridin-5-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-4-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 2,6-Dimethyl-3-carbamoylpyridin-5-yl, Indol-2-yl, 5-Carboxypyrrol-2-yl, 6-Carboxypyridin-2-yl, 6-Ethoxycarbonylpyridin-2-yl, 5-Carboxyfuran-2-yl, 6-Hydroxymethylpyridin-2-yl, 2-Carboxy-4-methylpyridin-6-yl, 5-Carboxythiophen-2-yl, 4-Ethoxycarbonylthiazol-2-yl, 4-Carboxythiazol-2-yl, 4-Carboxy-5methylthiazol-2-yl, 3-Carboxypyridin-5-yl, 4-Carboxypyridin-2-yl, 5-Carboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyridin-2-yl, 2-Carboxypyridin-4-yl, 2-Carboxypyridin-5-yl, 2-Methyl-3-carboxypyridin-5-yl, 2,6-Dimethyl-3-carboxypyridin-5-yl, 4-Methyl-5-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 5-Carboxypyrimidin-2-yl, 6-Carboxypyrazin-2-yl, 4-Carboxypyrrol-2-yl, 4-Carboxyfuran-2-yl, 5-Carboxyfuran-3-yl, 4-Carboxythiophen-3-yl, 5-Carboxythiophen-3-yl, 5-Carboxythiazol-2-yl, 4-Methyl-6-hydroxymethylpyridin-2-yl-N-oxid, 2-Methylpyridin-2-yl-N-oxid, Pyridin-4-yl-N-oxid, 6-Chlorpyridin-2-yl, Pyridin-2-yl-N-oxid, 4-Carboxy-6-ethoxycarbonylpyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl-4-oxid, Pyrazin-2-yl-1,4-dioxid, Pyrimidin-2-yl-1-oxid, 2-Acetamido-3-carboxythiophen-5-yl, 3-Acetylpyrid-2-yl, 2-Amino-3-ethoxycarbonylthiophen-5-yl, 2-Amino-4-methylpyrimid-5-yl, 4-Aminopyrid-3-yl, 5-Cyano-4-hydroxy-2-methylpyrid-3-yl, 5-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-methylpy-

rid-3-yl, 3-Ethoxycarbonyl-5-methylisoxazol-4-yl, 3-Ethoxycarbonylisoxazol-5-yl, 2-Methylaminothiazol-5-yl, 3-Methylpyridin-2-yl, 4-Methylpyridin-2-yl, 2-Methylpyrimidin-4-yl, 5-Hydroxypyridin-2-yl, 3-Chlorpyridin-4-yl, Pyrazin-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 6-Ethoxycarbonyl-5-hydroxypyridin-2-yl, Pyrimidin-2-yl, 6-Carboxy-5-hydroxypyridin-2-yl, 6-Hydroxymethyl-4-methylpyridin-2-yl, 2-Methylpyridin-4-yl, 2-Cyanopyridin-4-yl, 2-Acetoxypyridin-4-yl, 3-Nitro-6-methoxycarbonylpyridin-2-yl, 3-Acetyl-4-ethoxycarbonylpyridin-5-yl, 2-Methoxy-3,4-dimethoxycarbonylpyridin-6-yl, 2-Furyl, 4-Chlorpyridin-2-yl, 2-Hydroxymethylpyridin-4-yl, 3-Methoxycarbonylpyridin-2-yl, 5-Ethoxycarbonylimidazol-2-yl, 5-Carboxypyrazin-2-yl, 4-Carboxypyrimidin-2-yl, 5-Carboxyimidazol-2-yl, 4-Fluor-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Methoxy-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Hydroxy-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Amino-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Dimethylamino-6-carboxypyridin-2-yl, 4,6-Dicarboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyrazin-2-yl, 3-Cyanopyrazin-2-yl, 5-Cyanopyrazin-2-yl, 6-Cyanopyrimidin-2-yl, 6-Cyanopyridin-2-yl und 3-Carboxy-4-hydroxy-7-chlorchinolin-2-yl genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Methylglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und



R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

R5 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

n 0 oder 1 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring darstellen,

R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol und Indolizin, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hy-

droxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

R5 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

R5 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy,

- R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- n 0 bedeutet,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Methoxy,
- R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Carboxyl oder Carbamoyl und
- R44 Wasserstoff, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeuten,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- n 0 bedeutet,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

Beispielhafte erfindungsmäßige Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

**Tabelle 1**

Verbindungen der Formel I mit R<sub>4</sub> = 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 5-Carboxypyrid-3-yl, 5-Carbamoylpyrid-3-yl oder 5-Methoxycarbonylpyrid-3-yl, R<sub>5</sub> = H, n = 0 und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

| <u>R1</u>                                      | <u>R2</u>   | <u>R3</u>       |
|--|---|-----------------|
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>2</sub> H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |

Fortsetzung Tabelle 1

| <u>R1</u>                                      | <u>R2</u>  | <u>R3</u> |
|--|--|-----------|
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I mit R<sub>4</sub> = 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 5-Carboxypyrid-3-yl, 5-Carbamoylpyrid-3-yl oder 5-Methoxycarbonylpyrid-3-yl, R<sub>5</sub> = H, n = 1 und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

| <u>R1</u>                                      | <u>R2</u>                     | <u>R3</u>       |
|--|-------------------------------|-----------------|
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>2</sub> H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |

**Fortsetzung Tabelle 2**

| <b>R1</b>                                      | <b>R2</b>   | <b>R3</b>       |
|--|---|-----------------|
| OCF <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |                 |

**Tabelle 3**

Verbindungen der Formel I mit R4 = Phenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Carbamoylphenyl oder 4-Carbamoylphenyl, R5 = H, n = 0 und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

| R1   | R2  | R3              |
|--|---|-----------------|
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>   | H               |
| OCH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>2</sub> H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                   | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |                 |

**Fortsetzung Tabelle 3**

| <b>R1</b>                                      | <b>R2</b>  | <b>R3</b> |
|--|--|-----------|
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                 |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> |           |

**Tabelle 4**

Verbindungen der Formel I mit R<sub>4</sub> = Phenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Carbamoylphenyl oder 4-Carbamoylphenyl, R<sub>5</sub> = H, n = 1 und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

| <b>R1</b>                                      | <b>R2</b>                     | <b>R3</b>       |
|--|-------------------------------|-----------------|
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| OCH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>2</sub> H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OCF <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |



Fortsetzung Tabelle 4

| <u>R1</u>                                      | <u>R2</u>   | <u>R3</u> |
|--|---|-----------|
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>                              |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O                              |           |
| OCH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |           |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |           |
| OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |           |
| OCF <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |           |
| OCF <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |           |
| OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>              |           |

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich - sofern die Substitutionen -R2 und -CH<sub>2</sub>R3 nicht identisch sind - um chirale Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Die Enan-

tiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z die Gruppe -C(S)-NH<sub>2</sub> bedeutet mit Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4, R5 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Welche Abgangsgruppen Y geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Verbindungen der Formel III ausgegangen, in denen Y die Bedeutung Halogen insbesondere Brom oder Chlor hat. Im übrigen erfolgt die Umsetzung auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise (z.B. wie in EP 0 513 387 und EP 0 600 092 beschrieben) in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, vorzugsweise bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und bei Reaktionszeiten zwischen einer Stunde und zwei Tagen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, cyclische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid oder gewünschtenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugte Basen die Verwendung finden sind Stickstoffbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Die Basen können dabei im äquimolaren Verhältnis (bezogen auf Verbindungen der Formel III) oder vorzugsweise im Überschuß zugesetzt werden.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I auch durch Anwendung dem Fachmann bekannter Methoden in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielhaft sei die Herstellung von Carbonsäureamiden der Formel I aus den entsprechenden Carbonsäuren der Formel I genannt. Dazu können die Carbonsäuren der Formel I mit geeigneten Aminen in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist, umgesetzt werden. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel I vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid übergeführt. Als geeignete Amine die eingesetzt werden können seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin oder Ethylamin genannt.

Beispielhaft sei auch die Herstellung von Carbonsäuren der Formel I aus entsprechenden Estern der Formel I erwähnt, beispielsweise durch Verseifung auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise so wie in den Beispielen beschrieben.

Gewünschtenfalls können auch erhaltene Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline, Benzimidazole und insbesondere Pyridine der Formel I in die entsprechenden N-Oxide oder deren Salze übergeführt werden.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die Verbindungen der Formel II, worin Z die Gruppe  $-C(S)-NH_2$  bedeutet, können auf dem Fachmann bekannte Weise, zum Beispiel durch Addition von Schwefelwasserstoff an Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe  $(-CN)$  darstellt, hergestellt werden [z.B. wie beschrieben in: W. Christ, D. Rakow, S. Strauss, J. Heterocycl. Chem. 11, 397 (1974)].

Die Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe bedeutet, können wie in der Literatur beschrieben (T. Savale, T. Ishiguro, K. Kawashima, K. Morita; Tetrahedron Lett. 1973, 2121-2124) aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen Z die Bedeutung Carbamoyl  $[-C(O)-NH_2]$  hat, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel II, worin Z die Bedeutung Carbamoyl hat, lassen sich aus den Verbindungen der Formel II, in denen Z die Bedeutung Carboxyl hat, in einer dem Fachmann vertrauten Weise, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, darstellen.

Verbindungen der Formel II, worin Z Carboxyl bedeutet, sind entweder bekannt aus der internationalen Patentanmeldung WO96/03399 oder können auf analoge Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R4 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,  $n = 0$  ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt (z.B. aus EP 0 513 387 und EP 0 600 092) oder können auf bekannte Weise erhalten werden, beispielsweise durch Chlorierung respektive Bromierung entsprechender Verbindungen der Formel III, worin Y die Bedeutung Wasserstoff hat.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R4 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,  $n = 1$  oder 2 ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt oder können mit Hilfe von dem Fachmann vertrauten und in der Fachliteratur beschriebenen Methoden erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel  $R4-(CH_2)_n-Mg-L$ , worin R4 die oben genannten Bedeutungen hat,  $n = 1$  oder 2 bedeutet und L Halogen, insbesondere Brom bedeutet mit Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R5 die oben genannten Bedeutungen hat, Y eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor oder Brom) bedeutet und X eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor oder Brom) bedeutet.

Verbindungen der Formel  $R4-(CH_2)_n-Mg-L$ , worin  $n = 1$  oder 2 bedeutet, sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel  $R4-(CH_2)_n-L$  durch Umsetzung mit Magnesium zugänglich.

Alternativ können Verbindungen der Formel III, in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, R5 Wasserstoff und Y insbesondere Chlor oder Brom bedeutet auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IIIa (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, mit Diazomethan und anschließender Behandlung mit HCl beziehungsweise HBr erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R5 die oben angegebenen Bedeutungen hat, R4 einen der oben genannten durch R44, R45 und R46, bzw. durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus, insbesondere Pyridin, darstellt,  $n = 1$  ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, können zum Beispiel durch Umsetzung entsprechender Verbindungen der Formel  $M-CH_2-R4$ , worin M ein geeignetes Metallatom, beispielsweise Lithium darstellt, mit Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R5 die oben genannten Bedeutungen hat, Y eine geeignete Abgangsgruppe

pe, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet und X eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen (insbesondere Chlor oder Brom) oder 1-4C-Alkoxy (insbesondere Methoxy oder Ethoxy) bedeutet, erhalten werden. Die Umsetzung erfolgt im übrigen auf eine dem Fachmann vertraute Weise, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Verbindungen der Formel  $M-CH_2-R_4$ , worin M die Bedeutung Lithium hat, sind beispielsweise durch Umsetzung geeigneter Verbindungen der Formel  $H_3C-R_4$  mit einer Alkylolithiumverbindung, beispielsweise Butyllithium unter üblichen Reaktionsbedingungen zugänglich. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Min. für Minute(n), Tol. für Toluol, EA für Ethylacetat und PE für Petrolether. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

### Beispiele

#### Endprodukte

1. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin

260 mg (1,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 340 mg (1,2 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)ethanon Hydrobromid werden in 30 ml Ethanol 4 h bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein, suspendiert in H<sub>2</sub>O, stellt alkalisch und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der feste Rückstand aus 10 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 176 mg (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 160-162°C.

2. 4-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin Hydrobromid

500 mg (1,9 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 533 mg (1,9 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)ethanon Hydrobromid werden in 20 ml Ethanol 4 h bei 40°C gerührt. Man saugt ab, wäscht den Niederschlag mit Ethanol und erhält 630 mg (91 %) der Titelverbindung vom Schmp. 205-207°C.

3. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin-5-carbonsäuremethylester Hydrobromid

1,47 g (5,59 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 1,45 g (5,59 mmol) 5-Bromacetyl-nicotinsäuremethylester werden in 30 ml Ethanol 1,5 h bei 70°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in Diisopropylether umkristallisiert und man erhält 1,38 g (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 211°C.

4. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin-5-carbonsäure

1,20 g (2,84 mmol) der Verbindung 3 und 312 mg (13,05 mmol) Lithiumhydroxyd werden in einem Gemisch aus Methanol und Wasser suspendiert. Nach 3 h Rühren bei 40°C wird die inzwischen klare Reaktionslösung mit 2 N HCl neutralisiert und eingengt. Man verteilt zwischen Ethylacetat und Wasser. Die organische Phase enthält sowohl gelöstes als auch ungelöstes Produkt. Der Feststoff wird

abfiltriert, die Lösung über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Man verrührt das vereinigte Rohprodukt in Ethanol und erhält 1,03 g (89 %) der Titelverbindung vom Schmp.  $> 270^\circ\text{C}$ .

5. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-benzoesäure

260 mg (1,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 360 mg 3-Bromacetyl-benzoesäure werden unter Zusatz von 0,5 ml Triethylamin in 20 ml Ethanol 2 h bei RT gerührt. Man engt ein, suspendiert in  $\text{H}_2\text{O}$  und säuert mit konz.  $\text{HCl}$  an. Nach mehrmaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit 15 ml Ethanol ausgekocht und man erhält 180 mg (44 %) der Titelverbindung vom Schmp.  $256-259^\circ\text{C}$ .

6. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-benzamid

800 mg (1,96 mmol) der Verbindung 5 werden in 10 ml Thionylchlorid 1 h zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 30 ml eisgekühltem konzentriertem Ammoniak 1 h lang geschüttelt. Man extrahiert mit Dichlormethan und chromatographiert über Kieselgel (Ethylacetat). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus i-Butylmethylketon erhält man 60 mg (8 %) der Titelverbindung vom Schmp.  $246^\circ\text{C}$ .

7. 4-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-thiazol-4-yl]-benzoesäure

2,0 g (7,59 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 1,84 g 4-Bromacetyl-benzoesäure werden unter Zusatz von 768 mg (7,59 mmol) N-Methylmorpholin in 50 ml Ethanol 40 Min. bei  $70^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und mit Diethylether verrührt. Man erhält 180 mg (44 %) der Titelverbindung vom Schmp.  $> 250^\circ\text{C}$ .

8. 4-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-benzamid

600 mg (1,47 mmol) der Verbindung 7 werden in 3 ml Thionylchlorid 1 h zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 10 ml Aceton aufgenommen. Unter Eiskühlung werden 10 ml konz. Ammoniak zugetropft und 20 Min. im Eisbad nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und über Kieselgel chromatographiert (Tol:EA: $\text{NEt}_3$  = 70:29:1). Man erhält 100 mg (17 %) der Titelverbindung vom Schmp.  $245^\circ\text{C}$ .

**Ausgangsverbindungen****A. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäurethioamid**

960 mg (4,2 mmol) 4-Cyano-2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan werden in 10 ml Triethylamin und 10 ml Pyridin gelöst. Man sättigt mit H<sub>2</sub>S und rührt 4 Tage bei RT. Das Reaktionsgemisch wird in Ethylacetat aufgenommen und mit verd. HCl vom Pyridin befreit. Nach Einengen und Kristallisation aus PE:Tol = 1:1 erhält man 860 mg (78 %) der Titelverbindung vom Schmp. 187-190°C.

**B. 4-Cyano-2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan**

1,4 g (6,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-carbonsäureamid werden in 25 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 210 mg (1,0 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt. Unter Eiskühlung werden 5 ml 50%ige NaOH zugegeben und 3 h bei 15°C gerührt. Man versetzt mit H<sub>2</sub>O, extrahiert mit Ethylacetat und chromatographiert über Kieselgel (Tol.). Die Kristallisation erfolgt aus 5 ml Petroläther und man erhält 998 mg (77 %) der Titelverbindung vom Schmp. 74-76°C.

**C. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-3-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäureamid**

3,5 g (14,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäure werden mit 10 ml (ca. 140 mmol) SOCl<sub>2</sub> behandelt. Das überschüssige SOCl<sub>2</sub> wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 20 ml Aceton aufgenommen. Man versetzt unter Eiskühlung mit 10 ml konz. NH<sub>3</sub> und läßt 1 h nachrühren. Das Aceton wird abdestilliert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und 0,5 N NaOH verteilt. Die getrocknete organische Phase wird aus 5 ml 50%igem Methanol kristallisiert und man erhält 115 mg (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 149-151°C.

**D. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäure**

Die Darstellung der Titelverbindung ist in der internationalen Patentanmeldung WO96/03399 beschrieben.

**E. 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)-ethanon Hydrobromid**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: A. Dornow et. al., Chem. Ber. 84, 148 (1951).



**F. 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)-ethanon Hydrobromid**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: G. Sarodnick, G. Kempter; Pharmazie 40, 384-387 (1985).

**G. 5-Bromacetyl-nicotinsäuremethylester**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: S. McLean; Can. J. Chem. 54, 1262-1277 (1976).

**H. 3-Bromacetyl-benzoesäure**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Schmied, Gröding, Monatshefte Chem. 84, 491, 496 (1953).

**I. 4-Bromacetyl-benzoesäure**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: C. Masatoshi et. al.; J. Med. Chem. 38, 353-358 (1995).

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und

der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die

Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

### Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenyl-alanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminol-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca<sub>i</sub>. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

#### **1. Hemmung der PDE IV-Aktivität**

##### Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom ver-

bliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 1, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

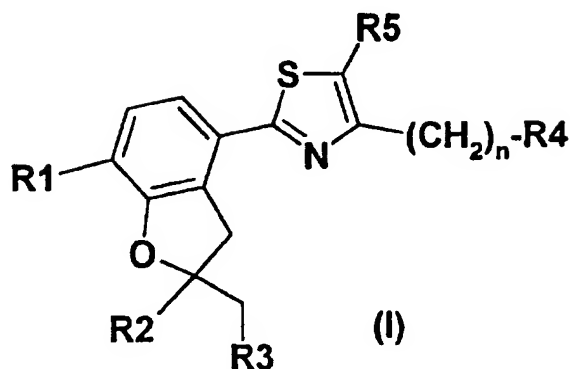
**Tabelle 1**

**Hemmung der PDE IV-Aktivität**

| Verbindung | -log IC <sub>50</sub> |
|------------|-----------------------|
| 1          | 7.75                  |
| 2          | 7.09                  |

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenylring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,  
 R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,  
 R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxy und  
 R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
 R5 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,  
 n 0, 1 oder 2 bedeutet,  
 die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,  
 R2 1-4C-Alkyl und  
 R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,  
 oder  
 R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,  
 R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei  
 R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,  
 R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,  
 R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und  
 R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,



R5 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

n 0 oder 1 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring darstellen,

R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol und Indolizin, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

R5 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hy-

droxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

R5 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,

R5 Wasserstoff bedeutet,

n 0 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methoxy,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Carboxyl oder Carbamoyl und

R44 Wasserstoff, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeuten,

R5 Wasserstoff bedeutet,

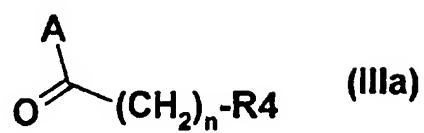
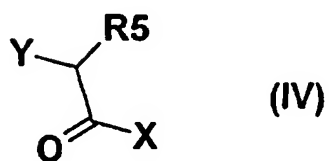
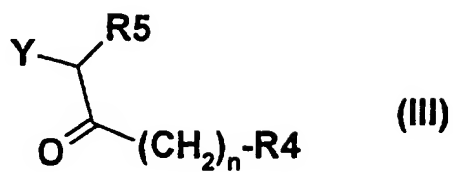
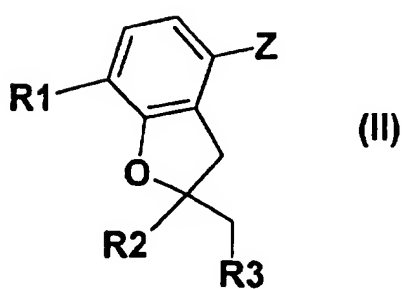
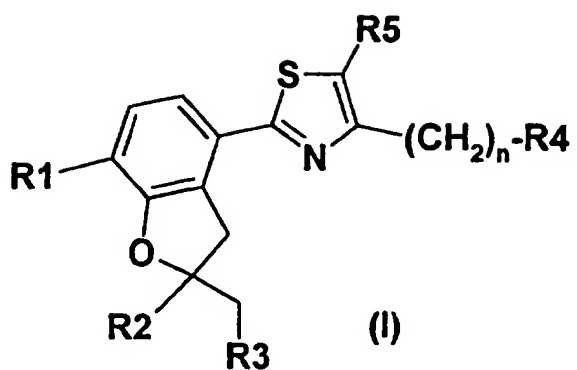
n 0 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

1/1

## FORMELBLATT



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D401/14 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 19 November 1992<br>cited in the application<br>* see in particular examples 23, 133 *<br>221, 253, 259, 281 und 429 *<br>see the whole document<br>--- | 1-10                  |
| Y          | EP 0 600 092 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 8 June 1994<br>cited in the application<br>* see in particular examples 11 and 61 *<br>see the whole document<br>---<br>-/-                             | 1-10                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 1997

Date of mailing of the international search report

16. 01. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: International Application No

PCT/EP 97/04435

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | CHIHIRO, M. ET AL.: "Novel Thiazole Derivatives as Inhibitors of Superoxide Production by Human Neutrophils: Synthesis and Structure-Activity Relationships"<br>J.MED.CHEM.,<br>vol. 38, 1995, WASHINGTON,<br>pages 353-358, XP002024855<br>cited in the application<br>* see in particular page 356, table 3<br>example 8z, table 4, examples 19a-f *<br>see the whole document<br>--- | 1-10                  |
| Y          | DUMAITRE, B. ET AL.: "Synthesis and Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitory Activity of a Series of 6-Phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidones"<br>J.MED.CHEM.,<br>vol. 39, no. 8, 1996, WASHINGTON,<br>pages 1635-1644, XP002024856<br>* see page 1640, table 5, examples 62 - 64 *<br>see the whole document<br>---   | 1-10                  |
| Y          | EP 0 636 626 A (GLAXO LAB SA) 1 February 1995<br>see the whole document<br>---  | 1-10                  |
| Y          | WO 96 03392 A (SEARLE & CO ; TALLEY JOHN J (US); CARTER JEFFERY S (US); COLLINS PA) 8 February 1996<br>cited in the application<br>see the whole document<br>---  | 1-10                  |
| Y          | PALFREYMAN, M.N. ET AL.: "Phosphodiesterase Type IV Inhibitors"<br>PROG.MED.CHEM.,<br>vol. 33, 1996, AMSTERDAM,<br>pages 1-52, XP000650817<br>see the whole document<br>-----   | 1-10                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In. tional Application No

PCT/EP 97/04435

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0513387 A                              | 19-11-92            | AU 656930 B                | 23-02-95            |
|   |                     | AU 8936791 A               | 25-06-92            |
|   |                     | CA 2074933 A               | 31-05-92            |
|   |                     | WO 9209586 A               | 11-06-92            |
|   |                     | JP 5051318 A               | 02-03-93            |
|   |                     | US 5643932 A               | 01-07-97            |
|   |                     | US 5677319 A               | 14-10-97            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| EP 0600092 A                              | 08-06-94            | AU 657413 B                | 09-03-95            |
|   |                     | AU 4089593 A               | 30-12-93            |
|   |                     | CA 2112987 A               | 09-12-93            |
|   |                     | WO 9324472 A               | 09-12-93            |
|   |                     | JP 6065222 A               | 08-03-94            |
|   |                     | US 5639770 A               | 17-06-97            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| EP 0636626 A                              | 01-02-95            | JP 7070128 A               | 14-03-95            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 9603392 A                              | 08-02-96            | AU 3201095 A               | 22-02-96            |
|   |                     | CA 2195847 A               | 08-02-96            |
|   |                     | EP 0772606 A               | 14-05-97            |
|   |                     | US 5668161 A               | 16-09-97            |
| -----                                     |                     |                            |                     |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D401/14 A61K31/425

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y          | EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARMA CO LTD)<br>19. November 1992<br>in der Anmeldung erwähnt<br>* siehe insbesondere Beispiele 23, 133,<br>221, 253, 259, 281 und 429 *<br>siehe das ganze Dokument<br>--- | 1-10               |
| Y          | EP 0 600 092 A (OTSUKA PHARMA CO LTD)<br>8. Juni 1994<br>in der Anmeldung erwähnt<br>* siehe insbesondere Beispiele 11 und 61 *<br>siehe das ganze Dokument<br>---<br>-/-                            | 1-10               |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Dezember 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. 01. 98

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y          | <p>CHIHRO,M. ET AL.: "Novel Thiazole Derivatives as Inhibitors of Superoxide Production by Human Neutrophils: Synthesis and Structure-Activity Relationships"<br/>J.MED.CHEM.,<br/>Bd. 38, 1995, WASHINGTON,<br/>Seiten 353-358, XP002024855<br/>in der Anmeldung erwähnt<br/>* siehe insbesondere Seite 356, Tabelle 3, Beispiel 8z, Tabelle 4, Beispiele 19a-f *<br/>siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p> | 1-10               |
| Y          | <p>DUMAITRE,B. ET AL.: "Synthesis and Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitory Activity of a Series of 6-Phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidones"<br/>J.MED.CHEM.,<br/>Bd. 39, Nr. 8, 1996, WASHINGTON,<br/>Seiten 1635-1644, XP002024856<br/>* siehe Seite 1640, Tabelle 5, Beispiele 62 - 64 *<br/>siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>   | 1-10               |
| Y          | <p>EP 0 636 626 A (GLAXO LAB SA) 1.Februar 1995<br/>siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>  | 1-10               |
| Y          | <p>WO 96 03392 A (SEARLE &amp; CO ;TALLEY JOHN J (US); CARTER JEFFERY S (US); COLLINS PA) 8.Februar 1996<br/>in der Anmeldung erwähnt<br/>siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>  | 1-10               |
| Y          | <p>PALFREYMAN,M.N. ET AL.: "Phosphodiesterase Type IV Inhibitors"<br/>PROG.MED.CHEM.,<br/>Bd. 33, 1996, AMSTERDAM,<br/>Seiten 1-52, XP000650817<br/>siehe das ganze Dokument</p> <p>-----</p>  | 1-10               |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04435

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0513387 A                                       | 19-11-92                      | AU 656930 B                       | 23-02-95                      |
|  |                               | AU 8936791 A                      | 25-06-92                      |
|  |                               | CA 2074933 A                      | 31-05-92                      |
|  |                               | WO 9209586 A                      | 11-06-92                      |
|  |                               | JP 5051318 A                      | 02-03-93                      |
|  |                               | US 5643932 A                      | 01-07-97                      |
|  |                               | US 5677319 A                      | 14-10-97                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| EP 0600092 A                                       | 08-06-94                      | AU 657413 B                       | 09-03-95                      |
|  |                               | AU 4089593 A                      | 30-12-93                      |
|  |                               | CA 2112987 A                      | 09-12-93                      |
|  |                               | WO 9324472 A                      | 09-12-93                      |
|  |                               | JP 6065222 A                      | 08-03-94                      |
|  |                               | US 5639770 A                      | 17-06-97                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| EP 0636626 A                                       | 01-02-95                      | JP 7070128 A                      | 14-03-95                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| WO 9603392 A                                       | 08-02-96                      | AU 3201095 A                      | 22-02-96                      |
|  |                               | CA 2195847 A                      | 08-02-96                      |
|  |                               | EP 0772606 A                      | 14-05-97                      |
|  |                               | US 5668161 A                      | 16-09-97                      |
| -----  |                               |                                   |                               |